

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma

ELK Emma Alve

Helsingin Yliopisto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto

Tuotantoeläinten terveyden- ja sairaanhoidon oppiaine

Valmistumisvuosi 2016

Nautojen silmäsairaudet ja niiden hoito

Kirjallisuuskatsaus



(c) Hanna Alve



Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare - Author ELK Emma Alve			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Nautojen silmäsaureudet ja niiden hoito			
Oppiaine - Läroämne – Subject Tuotantoeläinten terveyden- ja sairaanhoidon oppiaine			
Työn laji - Arbetets art - Level Kirjallisuuskatsaus		Aika - Datum - Month and year huhtikuu 2016	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 37
<p>Tiivistelmä - Referat – Abstract</p> <p>Tämän kirjallisuuskatsauksena suoritettun lisensiaatin tutkielman tarkoituksena on koota tietoa tämänhetkiseen kirjallisuuteen perustuen naudan yleisimmistä ja merkittävimmistä silmäsaureuksista sekä naudan silmän lääkitämähdollisuuksista. Nautojen silmäsaureudet ovat nautapraktiikassa tasaisin väliajoin vastaantuleva ongelma. Silmäsaureuksista ja etenkin niiden hoitovaihtoehtoista ei ole olemassa tutkimustietoon perustuvia kansallisia hoitokäytäntöjä. Kirjallisuuskatsauksen yksi tavoitteista on selvittää, mitä naudan silmän lääkitätapoja maailmalla käytetään ja pohtia, ovatko nämä käytännöt Suomessa toteutettavissa.</p> <p>Maailmalla merkittävin nautojen tulehduksellinen silmäsaurea on infektiivinen keratokonjunktiviitti, jonka aiheuttajana on <i>Moraxella bovis</i> -bakteeri. Taudin puhkeamiselle altistavat runsas UV-säteily ja sarveiskalvovauriot. Kärpäset levittävät tehokkaasti bakteeria jaloissaan eläimestä toiseen. <i>Moraxella bovis</i> ei suomalaisilta nautatiloilta vielä ole eristetty. Toinen merkittävä tulehduksellisia silmäsaureuksia aiheuttava bakteeri on <i>Listeria monocytogenes</i>. Bakteeri leviää erityisesti huonolaatuisten säilörehun välittämänä. Listeriasilmätulehdukset ovat usein sporadisia tautitapauksia. Listeriasilmätulehduksia esiintyy suomalaisissa nautoissa.</p> <p>Tulehduksellisten silmäsaureuksien lisäksi naudalla esiintyy tiineydenaikaisista ongelmista johtuvia anomalioita ja kehityshäiriöitä, jotka johtavat joko koko silmäkudoksen puuttumiseen tai kudoksen muuttumiseen. Naudalla esiintyy silmien alueella myös kasvainmuutoksia sekä traumoja.</p> <p>Silmän anatomia ja etenkin sarveiskalvon rakenne hankaloittavat silmän lääkitä ja lääkeaineen kulkeutumista silmässä. Suurin osa naudalla esiintyvistä lääkehoitoa vaativista silmäsaureuksista koskee silmän anteriorisia osia, jolloin topikaalisesti annosteltu lääkeaine kykenee ylläpitämään terapeuttista lääkeainepitoisuutta lääkitäkohteessa. Topikaalisen hoidon lisäksi naudan silmää voi lääkitä injisoimalla lääkeainetta sidekalvon alle, injisoimalla lääkeainetta silmään tai silmän taakse sekä systeemisellä hoidolla.</p> <p>Suomen lainsäädäntö rajoittaa tuotantoeläimille käytettäviä lääkevalmisteita eikä Suomessa ole erikseen naudan silmän lääkitään rekisteröityjä lääkevalmisteita. Nautojen silmäsaureuksia hoitaessa eläinlääkärin on turvauduttava kaskadisäädökseen. Suomessa naudan silmän lääkinän paikallisvalmisteina käytetään prokaiinipenisilliiniä sisältävää intramammaarituubia (Carepen vet. 600mg) sekä oksitetrasykliiniä sisältävää paikallisten ihovaurioiden hoitoon tarkoitettua voidetta (Terra-Poly vet).</p> <p>Silmäsaureuksien esiintymisestä ei Suomessa ole tehty tutkimusta. Silmänäytteitä tutkitaan harvoin, vain muutamia vuosittain. Suomen tautitilanteen kartoittamiseksi olisi suurempi kartoitustutkimus sekä systemaattisempi näytteenotto silmätulehduksesta kärsivien nautojen silmistä tarpeen. Suomessa käytettävien lääkitäkäytäntöjen riittävyden sekä niistä seuraavien varoikojen määrittäminen tutkimuksellisesti on myös tarpeen.</p>			
Avainsanat - Nyckelord – Keywords naudan silmän saureudet, naudan silmän lääkitä, <i>Moraxella bovis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktör och ledare - Director and Supervisor(s) Timo Soveri, Helena Rautala			

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	s. 1
2 NAUDOILLA ESIINTYVÄT SILMÄSAIRAUDET.....	s. 2
2.1 Infektiiviset silmäsairaudet.....	s. 2
2.1.1 Infektiivinen keratokonjunktiviitti.....	s. 2
2.1.2 Listeria-silmätulehdus.....	s. 5
2.2 Synnynnäiset silmäsairaudet.....	s. 7
2.2.1 Anoftalmia.....	s. 7
2.2.2 Tiineydenaikainen A-vitamiinin puutos.....	s. 7
2.2.3 Synnynnäinen kaihi.....	s. 8
2.2.4 Koloboma.....	s. 9
2.2.5 Virusperäiset ongelmat sikiönkehityksen aikana... s. 10	
2.2.6 Ocular dermoids.....	s. 11
2.2.7 Multiple ocular defects -syndrooma.....	s. 11
2.3 Muut silmäsairaudet.....	s. 12
2.3.1 Bovine ocular squamous cell carcinoma.....	s. 12
2.3.2 Traumat.....	s. 14
2.4 Suomessa esiintyvät silmäsairaudet.....	s. 14
2.4.1 Näytteenotto silmästä.....	s. 14
3 SILMÄSAIRAUKSIEN HOITO.....	s. 15
3.1 Silmän farmakologia.....	s. 15
3.2 Silmän lääkintämahdollisuudet.....	s. 17
3.2.1 Topikaalinen hoito.....	s. 17
3.2.2 Subkonjunktivaalinen injektio.....	s. 19
3.2.3 Retrobulbaarinen ja intraokulaarinen hoito.....	s. 20
3.2.4 Systeemihoido.....	s. 20
3.3 Naudan silmän lääkintä Suomessa.....	s. 22
3.3.1 Naudalle hyväksytyt silmlääkkeet Suomessa.....	s. 22

3.3.2 Naudan silmän lääkintäkäytännöt Suomessa.....	s. 23
3.3.3 Silmän lääkintää koskeva lainsäädäntö.....	s. 24
4 POHDINTA.....	s. 25
4.1 Pohdintaa Suomessa silmään laitettavista lääkevalmisteista.....	s. 26
4.2 Pohdintaa silmälääkkeiden varoajoista.....	s. 28
4.3 Pohdintaa silmäsauroksien merkityksestä.....	s. 29
4.4 Pohdintaa silmäsauroksista tehdyistä tutkimuksista.....	s. 29
5 LÄHTEET.....	s. 31

1 JOHDANTO

Nautojen silmäsairaudet ovat nykypraktiikassa muihin naudan sairauksiin nähden harvoin, mutta kuitenkin tasaisin väliajoin vastaantuleva ongelma. Suuremman merkityksen silmäsairauksille antaa se, että ne voivat esiintyä myös epidemiana, jolloin sairastuvuus voi olla todella korkea, ja sen seurauksesta taloudelliset tappiot tuottajalle merkittävät.

Naudoilla esiintyy muiden eläinlajien tavoin silmissä niin tulehduksellisia sairauksia, anomaliaita, kasvaimia kuin traumojakin.

Maailmalla nautojen silmien lääkintä on vapaamuotoisempaa kuin Suomessa eikä sallittuja lääkkeitä ole niin tarkasti rajattu. Kansalliset lääkityskäytännöt vaihtelevat suuresti eikä selkeää tutkimukseen perustuvaa tietoa lääkityskäytännöistä ole.

Silmälääkkeiden käyttö tuotantoeläimillä on jo lainsäädännöllisesti erittäin rajattua, sillä yleisesti seuraeläimillä sekä ihmisellä käytössä olevia silmälääkkeitä, kuten kloramfenikolia, ei niille saa antaa. Lisäksi vesiliukoiset silmälääkkeet eivät tiheän annostelutarpeensa takia ole nautapraktiikassa käytännöllisiä.

Kustannustehottomuuden takia pienet pakkauskoot luovat omat haasteensa nautojen silmien lääkityksen suhteen. Yleisesti silmään laitetuille lääkkeille ei erikseen ole määritetty silmän kautta varoaikaa.

Tämän liseniaatin tutkielman tarkoituksena on kirjallisuuskatsauksena luoda yleiskuva naudan yleisimpiin ja merkittävimpiin silmäsairauksiin sekä niiden hoitoon.

2 NAUDOILLA ESIINTYVÄT SILMÄSAIRAUDET

2.1 Infektiiviset silmäsaivat

2.1.1 Infektiivinen keratokonjunktiviitti

Infektiivinen keratokonjunktiviitti on maailmanlaajuisesti merkittävin nautojen tartunnallinen silmäsaiva. Tätä tautia tavattiin ensimmäisen kerran jo 1888 (Gelatt 2014). Taudin kliininen kuva vaihtelee erittäin lievista oireista aina täydelliseen sokeutumiseen johtaviin muutoksiin (Postma ym. 2008). Taudin aiheuttajaorganismi, *Moraxella bovis*, on gramnegatiivinen sauvaaktee (Postma ym. 2008).

Nautaeläimet ovat *Moraxella bovis*en ainoa tunnettu reservuaari (Postma ym. 2008). Bakteeia on eristetty sekä kliinisesti terveiden nautojen silmien pinnalta (Angelos 2015) että sairaiden eläinten sierainlimasta (Pugh ja Hughes 1971). Bakteei leviää naudasta toiseen joko suoralla silmä- tai sieraineritteiden kontaktilla, ihmisten välityksellä, fomiittien välityksellä tai mekaanisten vektorien kuten *Musca autumnalis* -kärpästen avulla (Postma ym. 2008). Pugh ja Hughes (1971) totesivat tutkimuksissaan, että tehokkain tapa levittää bakteeia on tuoda se kosketuksiin suoraan silmän pinnan kanssa. Usein uuden taudinpurkauksen aiheuttaja karjassa on ostoeläin, joka tuo silmäsaivauden mukanaan (Gelatt 2014).

Vasikat ovat aikuisia nautoja herkempiä sairastumaan infektiiviseen keratokonjunktiviittiin (Webber ja Selby 1981). Nautarotujenkin välillä on eroja sairastuvuudessa. Hereford-rotu on alttiimpaa sairastumaan kuin muun rotuiset naudat (Webber ja Selby 1981). Myös roturisteytyseläimet, joissa on Hereford rotua, ovat muita risteytyseläimiä alttiimpia taudille (Webber ja Selby 1981). Herefordien alttiuden sairastua muita rotuja herkemmin oletetaan johtuvan niiden puuttuvasta silmäluomien pigmentistä ja kyynelnesteen muihin nautarotuihin verrattuna erilaisesta antimikrobisesta koostumuksesta (Snowder 2005).

Keratokonjunktiviittia voi tavata joko vain toisessa silmässä tai sitten molemmissa silmissä (Postma ym. 2008). Postma ym. (2008) kuvaavat taudin ensimmäisinä silmin havaittavina oireina lisääntyneen vetisen kyynelvuodon, luomispasmin (blepharospasmi) ja valonarkuuden (photophobia). Silmän kivusta johtuvia oireita ovat luomispasmi, kyynelvuoto (epiphora) sekä silmän suojaaminen eläintä lähestyessä (Williams 2010).

Yleistäen silmän oireilu alkaa ensin konjunktiviitilla ja sen jälkeen keratiitilla (Postma ym. 2008). Postma ym. (2008) mukaan konjunktiviittivaiheessa silmän sidekalvo punoittaa ja on ödemaattinen, luomet voivat olla turvoksissa. He kuvaavat, että taudin edetessä vetinen kyynelvuoto vaihtuu purulentiksi eritteeksi. Yhden tai kahden vuorokauden kuluessa oireiden alkamisesta sarveiskalvon (kornean) keskiosaan kehittyy utuisuutta, joka leviää koko sarveiskalvoon (Postma ym. 2008). Tässä vaiheessa sairautta havaitaan myös sarveiskalvon haavaumia (Postma ym. 2008).

Tämän jälkeen silmä voi lähteä spontaanisti parantumaan, jolloin sarveiskalvohaavauma paranee arpeutumalla (Postma ym. 2008). Tauti voi myös kroonistua, jolloin oireiden helpottaminen kestää kuukausia (Postma ym. 2008). Vaikeissa tapauksissa sarveiskalvohaava voi perforoitua ja johtaa iirisprolapsiin, mikä yleensä johtaa silmän sokeutumiseen (Postma ym. 2008). Tauti harvoin johtaa sairastuneen eläimen kuolemaan, mutta korkean sairastuvuuden ja sen seurauksena alentuneen syömiskyvyn ja tuotannonlaskun seurauksena voivat taudista johtuvat taloudelliset tappiot olla suuria (Postma ym. 2008). Sairaot lehmät ovat huonosyöntisempiä, minkä seurauksena ne laihtuvat (Williams 2010). Vasikkana sairastettu keratokonjunktiviitti laski vasikan vieroituspainoa jopa 9 kg verrattuna terveisiin vasikoihin (Snowder ym. 2005).

Postma ym. (2008) selvittivät, että *Moraxella bovis* keratokonjunktiviitin puhkeamiselle altistavia tekijöitä ovat pidempiaikainen UV-säteily, sarveiskalvon vaurioituminen sekä runsas kärpäspopulaatio. UV-säteily vaurioittaa sarveiskalvon epiteeliä ja saa sen solut degeneroitumaan ja uusiutumaan, mikä lisää *Moraxella bovis*in mahdollisuutta kolonisoitua sarveiskalvoon (Postma ym. 2008). Lisääntynyt UV-säteily edesauttaa

Moraxella bovis bakteerikannan muuntumista apatogeenisestä nonhemolyyttisestä muodosta patogeeniseksi hemolyyttiseksi muodoksi (Gelatt 2014). Kaikki mekaanisesti silmän pintaa hankaava, kuten hiekka, ruoho, rehu ja tuuli, aiheuttavat sarveiskalvon pintaan pieniä vaurioita, jotka herkistävät silmän *Moraxella bovis* kolonisoitumiselle (Postma ym. 2008). Kärpäset toimivat sekä taudin levittäjinä, että silmän pinnalle laskeutuessaan ärsyttävät silmän pintaa, minkä seurauksena bakteerin kolonisoituminen sarveiskalvolle mahdollistuu (Postma ym. 2008). Bakteerit säilyvät tartuntakykyisinä kärpäsen jaloissa kolme päivää, joten kärpäset kykenevät levittämään bakteeria tehokkaasti (Steve ja Lilly 1965). UV-säteilyn ja kärpästen aiheuttaman bakteerin levityksen seurauksena tautitapauksia tavataan enemmän lämpiminä vuodenaikoina kuin talvella (Postma ym. 2008).

Moraxella bovis tunnetaan useampia virulenssigeenejä ja kaksi näistä on välttämättömiä taudinaiheutuskyvyn kannalta (Sosa ym. 2015). Bakteerilla tulee olla fimbrioita koodaava geeni (Sosa ym. 2015). Näiden fimbrioiden avulla se kykenee kiinnittymään naudan sarveiskalvoon ja kolonisoimaan sen (Sosa ym. 2015). Sosa ym. (2015) kuvaavat, että pystyäkseen aiheuttamaan kliinisen taudinkuvan tulee bakteerin tuottaa hemolysiiniä, joka vaurioittaa silmän puolustuksen neutrofiilejä. Sarveiskalvon haavaumien muodostuksesta vastaavat kollageeniä lyysaavat entsyymit, jotka sulattavat sarveiskalvon ja saavat näin aikaan haavaumia (Sosa ym. 2015). Nonhemolyttiset bakteerikannat ovat naudalla apatogeenisiä (Pugh ja Hughes 1971).

Useammissa tutkimuksissa on keratonkonjunktiviittisilmistä eristetty myös *Moraxella bovoculi* -bakteeria (Gould ym. 2013). Gould ym. (2013) kuitenkin sokkoutetussa vasikoilla tehdyssä tutkimuksessaan totesivat, että *Moraxella bovoculi* ei aiheuttanut keratokonjunktiviitille tyypillisiä haavaumia vasikoilla. Tämän seurauksena voidaan olettaa, että *Moraxella bovoculi* ei yksinään ole infektiivisen keratokonjunktiviitin aiheuttajaorganismi (Gould ym. 2013).

Useasta *Moraxella bovis* infektoimasta keratokonjunktiviittisilmästä on eristetty myös mykoplasmoja (*Mycoplasma spp.*) (Levisohn ym. 2004). Näiden kahden organismin yhteisvaikutuksesta tai mykoplasman merkityksestä keratokonjunktiviitin

aiheuttajan ei vielä ole varmaa tietoa (Levisohn ym. 2004). *Mycoplasmat* ovat merkittäviä nautapatogeeneja, jotka aiheuttavat muun muassa mastiittia, vasikoiden pneumoniamia sekä niveltulehduksia (Levisohn ym. 2004). Silmä ei ole tavanomainen paikka *Mycoplasman* eristämiseksi (Levisohn ym. 2004). Levisohn ym. (2004) löysivät Israelista nuoria 3-4kk ikäisiä nautoja, joiden silmänäytteistä he eristivät mykoplasmoja, mutta eivät löytäneet *Moraxellaa*. Nämä naudat olivat aikaisemmin sairastaneet hengitystieinfektion, jonka oireiden loputtua eläimille jäi persistoivaa silmävuotoa. Eläinten silmistä eristettiin *Mycoplasma boviculii*, mutta ei *Moraxellaa*.

Infektiivisen keratokonjunktiviitin ennaltaehkäisyyn on maailmalla käytössä rokotteita, mutta ne antavat vain vaihtelevan suojan kliinistä tautia vastaan (Burns ja O'Connor 2008).

2.1.2 *Listeria*-silmatulehdus

Listerioosi on infektiivinen eläinten, ihmisten ja elintarvikkeiden välityksellä leviävä tauti sekä zoonoosi (Staric ym. 2008). Listerioosista on pitkään tunnettu kolme merkittävää tautimuotoa: meningoencefaliitti, abortti ja septikemia (Erdogan ym. 2001). Aiheuttajaorganismi näissä taudeissa on *Listeria monocytogenes*, joka on grampositiivinen, itiötön bakteeri (Staric ym. 2008). Edellämainittujen ilmenemismuotojen lisäksi *L. monocytogenes* on enenevässä määrin eristetty myös silmatulehduksien, erityisesti iriitin, keratokonjunktiviitin ja uveitin aiheuttajana (Evans ym. 2004). *Listeria*n aiheuttamia silmatulehduksia on todettu naudalla, lampaalla, hevosella, kuusipeuralla ja ihmisellä (Evans ym. 2004). Englannissa tehdyn kyselytutkimuksen perusteella noin 80% naudalla todetuista listeriatapauksista oli silmatulehduksia (Erdogan ym. 2001).

Listeria monocytogenes -bakteeria tavataan maailmanlaajuisesti maa-aineksessa sekä rehussa (Staric ym. 2008). Bakteeri kykenee säilymään tartuntakykyisenä vuosia orgaanisessa aineksessa (Staric ym. 2008). Kliinisesti terveiden nautojen ulosteesta on löydetty samoja *Listeria*-kantoja, kuin mitä on eristetty listerioositapauksista, mikä

viittaa siihen, että nautaeläimet ovat osallisena levittämässä bakteeria ympäristöön (Nightingale ym. 2004).

Listeriasilmätulehduksia tavataan, kuten muitakin listeriooseja, yleensä sporadisina tautitapauksina, mutta taudinpurkaukset ovat myös mahdollisia (Laven ja Lawrence 2006). Tautitapauksia havaitaan eniten sisäruokintakauden aikana, joulukuun ja toukokuun välillä (Erdogan ym. 2001). Listerioosi onkin yhdistetty huonolaatuisen, *L. monocytogeneksellä* kontaminoituneen säilörehun syöttämiseen (Staric ym. 2008).

Listeriasilmätulehduksen oireet ovat monimuotoisia. Silmäoireet ovat joko uni- tai bilateraalisia, useimmiten unilateraalisia (Erdogan 2010). Kirjallisuudessa kuvattuja oireita ovat turvonnut ja hypereminen sidekalvo, kyynelvuoto, valonarkuus, sarveiskalvon sumeus, uveiitti, märkäeritettä silmän etukammiossa (hypopyon), sarveiskalvotulehdus, luomispasmi sekä samea ja kellertävä etukammioneste (Evans ym. 2004, Staric ym. 2008, Erdogan 2010). Tauti kestää keskimäärin seitsemästä kymmeneen päivää (Erdogan 2010). Silmätulehdus ei yleensä etene systeemiseksi listerioosiksi (Erdogan 2010). Monimuotoisen oirekuvansa takia tarkan diagnoosin saamiseksi on näytteenotto tulehtuneesta silmästä tärkeää (Erdogan 2010).

Silmätulehduksista eristetyt listeriakannat ovat samoja kuin muissakin listeriooseissa. *Listeria monocytogenekseltä* ei tunneta erillisiä virulenssigeenejä, millä se kykenee kolonisoimaan silmän (Staric ym 2008, Evans ym 2004). Bakteeri pääsee silmään suoralla kosketuksella kontaminoituneeseen rehuun tai esimerkiksi kovan tuulen välityksellä, joka lennättää pieniä ruokapartikkeleita nautan silmään (Erdogan 2010). Erityisen riskialttiiksi on tunnistettu säilörehun syöttäminen nautan pään korkeudelta, jolloin rehu pääsee helposti kosketuksiin silmien kanssa (Erdogan 2010).

Koska tauti on niin vahvasti kytköksissä kontaminoituneen säilörehun kanssa, tulee homeisen ja selkeästi pilaantuneen näköisen säilörehun syöttämistä välttää ja taudin kontrolloimiseksi tarjota vain hyvänlaatuista säilörehua (Erdogan 2010). Säilörehua voi myös pyrkiä tarjoamaan siten, ettei se pääse niin helposti kosketuksiin eläimen silmien

kanssa (Erdogan 2010). Esimerkiksi kokonaisten paalien tarjoamista tulisi välttää (Erdogan 2010).

Listeriasilmätulehdusta voi kliinisten oireiden ja sairastumisajankohdan perusteella pyrkiä erottamaan muista merkittävistä tartunnallisista silmätulehduksista kuten *Moraxella bovis* aiheuttamasta keratokonjunktiviitista (Erdogan 2010).

Listeriatartuntoja tavataan useimmiten sisäruokintakaudella, kun *M. bovis* tartuntoja tavataan enemmän kesällä (Erdogan 2010). *Moraxella bovis* tartunnalle tyypillistä ovat sarveiskalvon haavaumat, joita listeriatulehduksessa harvemmin todetaan (Erdogan 2010).

2.2 Synnynnäiset silmäsairaudet

2.1.1 Anoftalmia

Anoftalmialla tarkoitetaan silmäkudoksen puuttumista kokonaan (Moritomo ym. 1995). Anoftalmisilla vasikoilla on havaittu olevan pienet luomet ja luomirako on kapea (Moritomo ym. 1995). Osalla vasikoista luomet aukeavat ja silmän rakenteiden tilalla on havaittavissa rasva- tai lihaskudosta (Leipold ja Huston 1968). Noin kolmasosalla tutkituista anoftalmisista vasikoista on havaittu muitakin rakennepoikkeamia kuten hännän puuttumista tai selkärangan kaudaaliosan muutoksia (Leipold ja Huston 1968, Moritomo ym. 1995). Anoftalmia on nautaroduilla harvinainen anomalia, mutta etenkin japanilaisella ruskealla lehmällä sitä todetaan aika ajoin (Moritomo ym. 1995). Anoftalmian etiologia ei ole tiedossa (Leipold ja Huston 1968).

2.2.2 Tiineydenaikainen A-vitamiinin puutos

A-vitamiinin puutoksen on osoitettu aiheuttavan aikuiselle naudalle sokeutta, kouristuksia, ataksiaa, ripulia ja huonoa karvanlaatua (Mason ym. 2003). Tiineen naudan A-vitamiinin puutoksesta on haittaa myös vasikalle, jolloin se voi A-vitamiinin puutteesta luoda vasikan tai vasikalle voi aiheutua silmien kehityshäiriöitä (Millemann ym. 2007). A-vitamiinin puutteesta kärsivien nautojen vasikoilla on havaittu

verkkokalvon (retina) dysplasiaa, pienikokoisia silmiä, epänormaaleja näköhermoja, silmän dermoideja sekä sokeutta (Mason ym. 2003, Millemann ym. 2007).

2.2.3 Synnynnäinen kaihi

Kaihi eli katarakta on silmän yleensä degeneratiivinen sairaus, jossa linssi samenee ja verkkokalvon saama valon määrä vähenee, jolloin eläimen näkö huonontuu (Hässig ym. 2009). Synnynnäinen kaihi on useimmiten bilateraallinen ongelma, mutta sitä tavataan myös unilateraalisena (Ashton ym. 1977). Bilateraalisisä esiintymisessä eläimen silmät eivät välttämättä ole yhtä vakavasti affektoituneita (Ashton ym. 1977).

Synnynnäistä kaihia tavataan yhtä paljon lehmä- ja sonnivasikoilla (Ashton ym. 1977). Lievimmillään kaihimuutokset silmässä ovat niin vähäisiä, että niitä ei paljaalla silmällä erota, vaan ne tulevat esille vasta tarkemmassa oftalmologisessa tutkimuksessa, mutta vakavimmillaan kaihi voi olla niin laaja, että eläimen linssistä ei näe läpi ollenkaan (Ashton ym. 1977). Synnynnäisessä kaihissa muutokset kohdistuvat silmässä vain linssiin ja silmä on muilta osin täysin normaali (Ashton ym. 1977). Joissain tapauksissa tavataan persistoivaa hyaloid arteria (Ashton ym. 1977). Taudin komplikaationa kaihin linssi voi revetä ja revennyt materiaali tyräytyä silmän etu- tai takakammioon (Ashton ym. 1977).

Synnynnäiselle kaihille on useita syntymekanismia eikä kaikissa tapauksissa etiologiaa aina saada selville (Hässig ym. 2009). Joillain roduilla synnynnäisen kaihin oletetaan olevan autosomaalisesti resessiivisesti perinnöllistä (Defletson ja Yapp 1920). Tällaisia rotuja ovat mm. holstain-friisiläinen ja jersey, mutta kaikkia puhjenneita tautitapauksia näissäkään roduissa ei ole voitu selittää pelkällä perinnöllisyydellä (Ashton ym. 1977). Synnynnäinen kaihi ei siis välttämättä aina ole perinnöllinen, vaan taustalla voi olla myös tiineyden aikainen ongelma kuten häiriöt emän ravitsemuksessa, tulehdukselliset tilat tai tietynlaiset toksinit (Hässig ym. 2009). Naudan sikiönkehityksessä silmät kehittyvät tiineyden ensimmäisen kolmanneksen aikana (Ashton ym. 1977). Ulkoisen tekijän, joka aiheuttaa vasikalle synnynnäisen kaihin, oletetaan siis vaikuttavan nautaan tämän tiineyden ensimmäisen kolmanneksen aikana (Ashton ym. 1977).

Yksi kaihin kehittymismuoto perustuu oksidatiiviseen linssiin kohdistuvaan stressiin (Hässig ym. 2009). Silmän linssillä on normaalisti hyvä puolustusmekanismi tällaista stressiä vastaan, mutta mikäli jokin ulkoinen tekijä vaurioittaa tätä mekanismia tai ylikuormittaa sitä, on linssi altis oksidatiivisille vaurioille (Hässig ym. 2009). Hässig ym. (2009) loivat yhteyden vasikoiden synnynnäisen kaihin ja emän puhelinlinjoista saaman säteilyn välille. He eivät kuitenkaan täysin voineet pois sulkea muita ympäristötekijöitä, kuten uv-säteilyä, kaihin aiheuttajana.

2.2.4 Koloboma

Koloboma on perinnöllinen ja synnynnäinen silmän kehityshäiriö (Barnett ja Ogden 1972). Kehityshäiriö tapahtuu sikiönkehityksen alkuvaiheilla (Falco ja Barnett 1978). Koloboman määritellään olevan lovi, aukko, kuoppa, halkio tai uurre missä osassa silmää tahansa (Falco ja Barnett 1978) eli silmässä on osapuutos (Barnett ja Ogden 1972). Charolais-rodulla muutoksen on havaittu olevan yleensä bilateraalin, mutta ei aina symmetrinen (Falco ja Barnett 1978). Taudin vakavuus vaihtelee erittäin vakavista näköä haittaavista muutoksista, joissa silmä on pienentynyt ja kystinen, aina lieviin muutoksiin, jotka tulevat ilmi vain tarkemmassa oftalmologisessa tutkimuksessa (Falco ja Barnett 1978). Pahimmissa tapauksissa vasikka syntyy täysin sokeana ja sillä on erittäin vahingoittuneet silmät, mutta pääsääntöisesti pienempi muutos ei vaikuta haittaavan eläimen näköä (Barnett ja Ogden 1972). Koloboma ei ole progressiivinen ongelma, joten eläimen näkö ei sen seurauksesta huonone iän myötä (Barnett ja Ogden 1972).

Koloboman on todettu olevan naudalla perinnöllinen ongelma (Falco ja Barnett 1978). Aiheuttajageeni on autosomaalisesti dominantisti periytyvä (Falco ja Barnett 1978). Geenin penetranssi uroseläimillä on täydellinen, mutta naaraseläimillä vain osittainen, noin 50% (Falco ja Barnett 1978). Puhdasrotuisilla Charolais-naudoilla tauti periytyy dominantisti, mutta risteytyseläimillä periytymismallin on osoitettu olevan resessiivinen (Falco ja Barnett 1978).

2.2.5 Virusperäiset ongelmat sikiönkehityksen aikana

Sikiönkehityksen aikainen altistuminen taudinaiheuttamiskykyisille viruksille joko emän infektion tai rokotuksen muodossa voivat johtaa sikiön kehityshäiriöön tai jopa kuolemaan (Bistner ym. 1970). Näitä sikiönkehityksen aikaisten virusinfektioiden aiheuttamia kehityshäiriöitä tavataan vasikalla myös silmissä (Scott ym. 1972). Yksi tutkituimpia sikiökehityksen kannalta haitallisia viruksia on bovine viral diarrhoea virus eli naudan virusripulia aiheuttava virus.

Kokeellisesti virusripuliviruksella infektoidujen hiehojen vasikoilla on havaittu kehityshäiriöitä silmissä (Brown ym. 1975). Virus iskee kehittymättömään verkkokalvoon ja vaurioittaa joko juuri kehittyvää neuroblastikerrosta tai sitten vastakehittyntä nukleaarista kerrosta (Brown ym. 1975). Tästä seurauksena on verkkokalvon joko paikallinen tai totaalinen atrofia (Brown ym. 1975). Kun verkkokalvon inflammaatio on tarpeeksi vakava, tuhoaa se nukleaarisen kerroksen soluja, jolloin usein myös läheinen pigmentoitunut epiteeli sekä tyvikalvo (basilar lamina) tuhoutuvat ja tulehdus pääsee leviämään aina suonikalvoon (choroid) asti (Brown ym. 1975). Muita vasikoiden silmissä sikiönaikaisen virustartunnan seurauksena havaittuja muutoksia ovat mikroftalmia ja kortikaalinen katarakta (Bistner ym. 1970) sekä näköhermon hypoplasia ja neuriitti (Scott ym. 1973).

Infektion lopputulema sekä silmän kehityshäiriön tyyppi riippuvat siitä, missä tiineyden vaiheessa sikiö kohtaa viruksen (Bistner ym. 1970). Tiineyden viimeisellä kolmanneksella sikiö kehittää vasta-aineita virusta vastaan eikä silmissä tavata makroskooppisia muutoksia (Scott ym. 1973). Tiineyden ensimmäisellä kolmanneksella saatu infektio johtaa usein sikiön ennenaikaiseen kuolemaan ja aborttiin (Scott ym. 1973). Tiineyden puolivälillä saatu infektio johtaa vasikan aivojen ja silmien kehityshäiriöön (Scott ym. 1973).

2.2.6 Ocular dermoids

Dermoidi kysta on harvinainen synnynnäinen kehityshäiriö, jota tavataan naudan lisäksi hevosilla, koirilla ja kissoilla (Alam ja Rahman 2012). Edellä mainituilla lajeilla ne ovat yleisimpiä korvan ja selän iholla ja niihin liittyy usein myös selkärangan kehityshäiriöitä (Alam ja Rahman 2012). Silmän dermoidit eivät naudallakaan ole yleinen ongelma, taudin esiintyvyydeksi on Amerikassa spekuloitu olevan 0,001-0,4 % syntyvistä vasikoista (Alam ja Rahman 2012).

Silmän dermoidi on uni- tai bilateraalin kasvusto kiinteää ihomaista massaa joko silmän päällä tai silmän sisällä (Barkyoumb ja Leipold 1984). Ihomassa on usein karvan peittämää (Alam ja Rahman 2012). Lisäksi artikkelissa todetaan, että kasvusto voi olla joko erittäin pieni tai sitten niin suuri, että koko silmän rakenne on muuttunut. Dermoidisilmän muita oireita ovat vaihteleva näön heikkeneminen, kyynelvuoto, luomispasmi sekä sarveiskalvohaavaumat (Alam ja Rahman 2012).

Taudin epäillään ainakin hereford-rodulla olevan perinnöllinen, vaikka periytymisen mallista ei vielä ole varmaa tietoa (Alam ja Rahman 2012). Dermoidien esiintymistiedon perusteella se antaa viitteitä sekä autosomaalisesta resessiivisestä periytymismallista että polygeenisestä periytymisestä (Barkyoumb ja Leipold 1984, Alam ja Rahman 2012). Ympäristön vaikutus taudin ilmenemiseen ei vielä ole varmaa (Alam ja Rahman 2012).

Silmän dermoidi voidaan usein poistaa kirurgisesti (Barkyoumb ja Leipold 1984).

2.2.7 Multiple ocular defects -syndrooma

Naudalta on eristetty usean silmän rakenneosan kehityshäiriöön johtava geenivirhe kromosomista 18 (Abbasi ym. 2009). Kyseessä on autosomaalisesti resessiivisesti periytyvä häiriö vasikan silmien sikiöaikaisessa kehityksessä (Abbasi ym. 2009). Geenimutaation omaavilla vasikoilla usean silmän komponentin kehitys on pahasti häiriintynyt (Abbasi ym. 2009). Näillä vasikoilla nähdään linssin kehityshäiriöitä,

verkkokalvon irtaamaa, pienisilmäisyyttä sekä persistoivaa hyaloid arteryä (Abbasi ym. 2009).

2.3 Muut silmäsairaudet

2.3.1 Bovine ocular squamous cell carcinoma

Bovine ocular squamous cell carcinoma (BOSCC) on naudan yleisin silmän alueen kasvainsairaus (Brandly ja Migaki 1963) sekä naudan yleisin pahanlaatuinen kasvainsairaus Pohjois-Amerikassa (Heeney ja Valli 1985). Sairautta on tavattu ympäri maailmaa, mutta eniten tutkimuksia aiheesta on tehty Pohjois-Amerikassa (Heeney ja Valli 1985).

Sairastuvien nautojen keski-ikä on 7,8 vuotta, vasikoilla tätä kasvaintyyppiä ei tavata (Anderson ja Skinner 1961). Kasvain on yleisimmin vain toisessa silmässä, mutta molempien silmien sairastumista on myös kuvattu (Guilbert ym. 1948). Sairastuvuus on korkea (Heeney ja Valli 1985). BOSCC esiintyy etenkin alaluomella sekä sarveiskalvon ja kovakalvon rajalla (Heeney ja Valli 1985). Sairauden ensimmäiset makroskooppisesti huomattavat merkit ovat syylämäinen kasvusto, jota peittää vahamainen erite (Guilmert ym. 1948). Tässä vaiheessa muutos on usein vielä hyvänlaatuinen ja voi itsestään kuivua ja tippua pois (Carvalho ym. 2005). Usein kasvusto kuitenkin kasvaa takaisin (Guilbert ym. 1948). Kasvainsairaus on etenevä ja pahanlaatuisiksi muuttuessaan se muuttuu invasiiviseksi ja voi lähettää etäpesäkkeitä (Heeney ja Valli 1985). Mikäli metastaaseja esiintyy, leviävät ne useimmiten imusuoniston kautta korvanalusimusolmukkeeseen (Carvalho ym. 2005).

Kasvainsairauden etiologia ei tutkimuksista huolimatta ole täysin selvä (Heeney ja Valli 1985). Taustalla on useampia altistavia tekijöitä kuten UV-valo, virukset sekä silmänympärysihon että silmäluomien pigmentin puute (Heeney ja Valli 1985). Sairauden esiintyvyydessä on selkeä yhteys auringonvalon eli UV-valoaltistuksen kanssa (Anderson ja Skinner 1961). Anderson ja Skinner (1961) huomasivat

tutkimuksessaan, että taudin esiintyvyys nousi karjoissa yhden prosenttiyksikön verran, kun nautojen vuotuinen auringonvaloaltistus nousi sadalla tunnilla.

Silmäluomien pigmentin puutteella on todettu olevan yhteyttä kasvaimen ilmenemisen suhteen (Carvalho ym. 2005). Muita nautarotuja yleisemmin tautia tavataankin hereford-rodulla, jolla usein on puutteita silmän alueen pigmentissä (Guilbert ym. 1948, Heeney ja Valli 1985). Kasvaimelle on todettu olevan myös jonkin asteinen perinnöllinen alttius (Heeney ja Valli 1985). Perinnöllisen alttiuden nähdään johtuvan silmänympärysihon pigmentin määrän vahvasta perinnöllisyydestä (Anderson 1963). Mitä vähemmän eläimellä oli pigmenttiä silmää ympäröivässä ihossa, sitä suuremmalla todennäköisyydellä se kehitti kasvaimia tälle alueelle (Anderson 1963).

Virussairauksien ja BOSCC:n yhteyttä on tutkittu useammassa tutkimuksessa. Taylor ja Hanks (1969) löysivät tutkimuksessaan korrelaation kohonneiden rinotrakeiittivirusvasta-aineiden (IBR) sekä BOSCC:n välillä. Kasvainsairautta sairastavien lehmien vasta-ainetiitteri oli korkea 84 prosentilla tutkituista näytteistä, kun kasvainsairautta sairastamattomien tiitterit olivat koholla 29 prosentilla (Taylor ja Hanks 1969).

Kasvaimen hoidon kannalta muutoksen sijainnilla ja koolla on merkitystä optimaalisimman hoitovaihtoehdon valinnassa (Schulz ja Anderson 2010). Kasvaimen poisto jäädyttämällä on indikoitua, mikäli kasvainmassa on halkaisijaltaan pienempi kuin 2,5cm (Schulz ja Anderson 2010). Farris ja Frauenfelder (1976) ovat tutkineet erilaisten kasvaimen jäädyttämiseen perustuvia hoitokäytäntöjä BOSCC:n hoidossa. Heidän mukaansa jäädyttämällä kasvaimen kertaalleen, se ei uusiutunut 66% tapauksista. Kun taas kasvaimen jäädytti kahdesti, oli onnistumisprosentti uusimattomuudelle korkeampi eli 97%. Kasvaimen hoidossa radikaalimpi kirurgia, kuten kasvaimen tai silmän kirurginen poisto, on indikoitua, jos kasvainmassa on halkaisijaltaan yli 2,5cm tai sitä on yritetty hoitaa jäädyttämällä ja hoito on epäonnistunut (Schulz ja Anderson 2010).

2.3.2 Traumat

Sarveiskalvon haavaumat ja siitä seuraava keratiitti voivat naudallakin olla trauman tai luomien asentovirheen kuten entropionin seurausta (Ward ja Clark 1991).

Sarveiskalvon haavaumat antavat silmän normaaliflooran bakteereille kuten *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* sekä *Corynebacterium spp.* suvun bakteereille mahdollisuuden aiheuttaa tulehdusta (Ward ja Clark 1991).

2.4 Suomessa esiintyvät silmäsairaudet

Laajempaa kartoitustutkimusta nautoilla Suomessa esiintyvistä silmäsairauksista ei ole tehty. Elintarviketurvallisuusvirasto Evira tutkii nautoista otettuja silmänäytteitä.

Näytteitä lähetetään ja tutkitaan vuosittain vähän. Viimeisen viiden vuoden aikana näytteitä on lähetetty 16 kertaa (henkilökohtainen tiedoksianto, Paula Syrjälä). Yksi lähetys on voinut sisältää yhden tai useamman näytteen. Näytteitä lähetetään siis keskimäärin vain noin kolme kertaa vuodessa.

Suomalaisten nautojen silmätulehdusnäytteistä yleisin löydös ovat *Mycoplasma bovoculi*, jota löytyi 12 näytteestä, sekä *Listeria monocytogenes*, jota löytyi kuudesta näytteestä (henkilökohtainen tiedoksianto, Paula Syrjälä). *Moraxella bovista* ei Suomesta nautojen silmänäytteistä vielä varmistetusti ole eristetty (henkilökohtainen tiedoksianto, Paula Syrjälä). Tutkituista näytteistä on löytynyt neljä *Moraxella* sukuun kuuluvaa bakteeria (henkilökohtainen tiedoksianto, Paula Syrjälä).

2.4.1 Näytteenotto silmästä

Näytteiden ottaminen nautan silmästä on indikoitua ja suositeltavaa, mikäli nautatilalla havaitaan silmätulehdusoireita useammalla eläimellä. Tämä viittaa tartunnalliseen tautiin. Varmimman diagnoosin saamiseksi tulisi näyte ottaa useamman oireilevan, mutta lääkitsemättömän eläimen silmästä. Näytettä otettaessa silmä ensin puhdistetaan näkyvästä liasta (Evira 2014). Näytteitä otetaan kaksi. Ensimmäinen näyte otetaan sivelnäytteenä kuljetuselatusaineeseen mahdollisimman

aseptisesti bakteerimäärytyksiä varten (Evira 2014). Mykoplasmatutkimuksia varten tarvittavaa toista näytettä varten on Elintarviketurvallisuusvirasto Evirasta erikseen tilattava näytteenottovälineet (Evira 2014). Nautojen silmätulehdusnäytteitä tutkii Kuopion Evira (Evira 2014).

3 SILMÄSAIRAUKSIEN HOITO

3.1 Silmän farmakologia

Naudalla suurin osa lääkkeellistä hoitoa vaativista silmäsairauksista kohdistuu silmän etuosiin: sarveiskalvoon, sidekalvoon ja anterioriseen uveaan (Ward ja Clark 1991). Hoidolla tähdätään siihen, että lääkeainepitoisuus näissä silmän osissa ylittää taudinaiheuttajan MIC-arvon (Minimum Inhibitory Concentration eli pienin mikrobin kasvua estävä lääkeainepitoisuus) (Ward ja Clark 1991). Lääkeaineen pitoisuuteen kohdekudoksessa vaikuttavia tekijöitä ovat lääkeaineen annostelutiheys, lääkeaineen affiniteetti hakeutua kohdekudokseen sekä lääkeaineen hajoamis- ja poistumisnopeus (Ward ja Clark 1991). Nautojen lääkinnässä annostelutiheys on usein hoitoa rajoittava tekijä: mikäli annostelutiheys on liian matala, ehtii lääkeaineen pitoisuus kohdekudoksessa laskea subterapeuttiselle tasolle (Ward ja Clark 1991).

Silmän lääkintää hankaloittaa sekä sen anatominen että fysiologinen tapa hylkiä vierasaineita (Gelatt 2014). Anatomisia rakenteita, mitkä haittaavat lääkeaineen liikkumista silmässä ovat sarveiskalvo, sidekalvo, kovakalvo sekä niin kutsuttu veri-silmä-este (Gelatt 2014). Fysiologiset toiminnot, mitkä nopeuttavat lääkeaineen poistumista silmästä, ovat luomien räpsyttely, kyynelnesteen erityis ja kyynelnesteen valuminen nenään (Gelatt 2014).

Silmän paikallisessa lääkinnässä sarveiskalvon läpäisevyyden on katsottu olevan suurin lääkeaineiden kulkeutumista haittaava tekijä (Gelatt 2014). Sarveiskalvo koostuu kahdesta lipofiilisestä membraanista, joiden väliin jää paksuhko hydrofiilinen strooma (Piercy 1985). Näiden kerrosten rakenne ja toiminta määrittävät sen, pääseekö

topikaalisesti silmän pinnalle annosteltu lääkeaine kulkeutumaan silmän sisempiin osiin (Piercy 1985). Lääkeaineen kulkeutuminen sarveiskalvon läpi on mahdollista joko sarveiskalvon solujen läpi tai solujen välisten liitosten kautta (Gelatt 2014).

Sarveiskalvon solujen väliset liitokset etenkin uloimmassa epiteelikerroksessa ovat niin tiukat, että ne päästävät lävitseen vain pienimpiä hydrofiilisiä molekyylejä (Gelatt 2014). Lipofiiliset lääkeainemolekyylit joutuvat kulkemaan sarveiskalvon läpi solujen kautta (Gelatt 2014). Ihanteellinen sarveiskalvon läpi pääsevä lääkeaine on bifaasinen, mikä tarkoittaa sitä, että se on sekä rasva- että vesiliukoinen (Piercy 1985).

Monofaasisista lääkeaineista lipofiiliset aineet saavuttavat hydrofiilisiä suuremman konsentraation intrakorneaalisesti sekä intraokulaarisesti (Ward ja Clark 1991).

Lipofiiliset lääkeaineet diffundoituvat myös kyynelnesteeseen hydrofiilisiä aineita paremmin (Punch ym. 1985).

Sidekalvo on huomattavasti sarveiskalvoa läpäisevämpi rakenne (Gelatt 2014).

Sidekalvo päästää solunvälisten liitosten kautta useamman tyyppisiä molekyylejä lävitse (Gelatt 2014). Kovakalvon läpäisevyys on noin kymmenkertaista sarveiskalvoon verrattuna (Gelatt 2014). Systemisesti annosteltujen lääkeaineiden kulkeutumista silmään rajoittavat sekä värikalvon (iiris) ja verkkokalvon (retina) verisuonien endoteelin että sädekehän (ciliary body) ja verkkokalvon pigmentin epiteelin solujen välisten liitosten läpäisemättömyys (Gelatt 2014). Näissä kohdissa muodostuu verisilmä-este, joka estää lääkeaineiden kulkeutumisen soluvälisten liitosten läpi (Gelatt 2014).

Tulehdukselliset sairaudet, jotka usein ovat indikaationa silmän lääkintään, myös hankaloittavat lääkeaineiden kulkeutumista silmässä (Piercy 1985). Tulehduksellisten sairauksien yhteydessä silmät usein erittävät eksudaattia, jossa on tavallista kyynelnestettä huomattavasti korkeampi proteiinipitoisuus, minkä seurauksena jotkut lääkeaineet, etenkin sulfonamidit sekä useat muut antibiootit, sitoutuvat eksudaatin proteiineihin ja poistuvat sen mukana silmästä (Piercy 1985).

3.2 Silmän lääkintämahdollisuudet

Silmän lääkintä on mahdollista topikaalisesti, subkonjunktivaalisesti, retrobulbaarisesti, intraokulaarisesti sekä systeemisesti (Ward & Clark 1991).

3.2.1 Topikaalinen hoito

Topikaalisella silmän lääkinnällä tarkoitetaan silmän pinnalle annosteltavaa lääkitystä (Gelatt 2014). Se on yleisin silmälääkkeiden annostelureitti, sillä lääkkeen annostelu näin on käytännössä helppoa, ja tällä annostelumenetelmällä saavutetaan riittävä lääkeainepitoisuus niin silmän pinnalla kuin silmän sisällä (Gelatt 2014). Lääkeaineen topikaalisella annostelulla pyritään myös vähentämään lääkkeen systeemivaikutuksia elimistöön (Gelatt 2014). Topikaalisen annostelun huonona puolena pidetään myös lääkeainepitoisuuden suurta vaihtelua (Ward ja Clark 1991). Tällä annostelutavalla ei yleensä saavuteta mitattavia lääkeainepitoisuuksia silmän posteriorisissa osissa (Ward ja Clark 1991).

Sarveiskalvon anteriorisella puolella lääkeaineiden kulkeutumiseen vaikuttavia rakenteita on useampia (Piercy 1985). Luomet vastaavat silmän pinnalle asetetun aineen levittämisestä normaalin silmäluomien räpsyttämisen mukana (Piercy 1985). Kyyneljärjestelmä vastaa kyynelnesteen tuottamisesta ja sen kuljettamisesta nenään (Piercy 1985). Etenkin rasvaliukoiset lääkeaineet hakeutuvat kyynelnesteeseen ja liikkuvat sen mukana (Punch ym. 1985). Meibomin rauhaset tuottavat silmän pinnalle talimaista eritettä (Piercy 1985). Alempi ja ylempi sidekalvotasku, jotka muodostuvat kun silmämunan ja luomen sidekalvo kohtaavat luomien takana, pitkälti rajoittavat silmään annostellun lääkeaineen määrää (Piercy 1985).

Iso osa silmään annostelluista lääkevalmisteista ajautuu jossain vaiheessa kyynelnesteen mukana nenään (Gelatt 2014). Nasolakrimaalisen tiehyen ja nenänielun mukoosan verenkierto tarjoaakin silmään annostelluille lääkeaineille mahdollisuuden päästä imeytymään systeemiseen kiertoon (Gelatt 2014).

Abeynayake ja Cooper (1989b) tutkivat kerta-annoksena naudan silmään annettujen eri penisilliinimuotojen terapeuttisen pitoisuuden säilymistä kyynelnesteestä. He määrittivät tunnetulle *Moraxella bovis* -kannalle alimman toivotun terapeuttisen konsentraation kertomalla sen tiedetyn MIC arvon viidellä ja saivat näin halutuksi lääkeaineen vähittäiskonsentraatioksi kyynelnesteessä 0,15 IU/ml. 5000 IU natriumbentsyylipenisilliiniä 0,1ml:ssa tislattua vettä säilytti tämän pitoisuuden kyynelnesteessä 13 tuntia (Abeynayake ja Cooper 1989b). Sama määrä natriumbentsyylipenisilliiniä 0,3g:ssa voidetta säilytti halutun lääkeainepitoisuuden silmässä keskimäärin 39 tuntia (Abeynayake ja Cooper 1989b).

5000 IU prokaiinipenisilliini 0,3g:ssa voidetta säilytti terapeuttisen pitoisuuden kyynelnesteessä 37 tuntia (Abeynayake ja Cooper 1989b). Pisimmän terapeuttisen pitoisuuden, 56 tuntia, piti yllä kerta-annos penetamaattipenisilliiniä 0,3g:ssa voidetta (Abeynayake ja Cooper 1989b). Näiden lääkeaineiden topikaalisen käytön ainoa silmää ärsyttävä vaikutus oli lievä hetkellinen kyynelerityksen lisääntyminen (Abeynayake ja Cooper 1989b).

Korkeampi kerta-annos prokaiinipenisilliiniä (150'000 IU) voidemaisessa seoksessa ylläpiti lääkeainepitoisuutta kyynelnesteessä yli 10 IU/ml vuorokauden ajan ja yli 2 IU/ml kahden vuorokauden ajan (Binkhorst 1987). Terapeuttisena pitoisuus kyynelnesteessä pysyi 72 tunnin ajan (Binkhorst 1987).

Dihydrostreptomysiiniä 50mg kerta-annoksena voidemaisessa muodossa silmän pinnalle annosteltuna piti yllä terapeuttista pitoisuutta noin viisi tuntia ja vuorokaudessa lääkeainepitoisuus laski 7 mikrog/ml:aan, jonka jälkeen lääkeainetta ei kyynelnesteessä ollut enää havainnoitavaa määrää (Binkhorst 1987).

Kerta-annos bentsatiinikloksasilliiniä (125mg) säilytti mitattavan terapeuttisen pitoisuuden kyynelnesteessä yli 2 vuorokautta (Buswell ja Hewett 1983).

3.2.2 Subkonjunktivaalinen injektio

Subkonjunktivaalisella lääkkeen annostelulla tarkoitetaan lääkeaineen pistämistä sidekalvon läpi (Gelatt 2014). Subkonjunktivaalisella annostelulla saavutetaan usein topikaalista annostelua tasaisempi lääkeainepitoisuus (Ward ja Clark 1991).

Subkonjunktivaalisesti lääkittäessä mahdollisia pistokohtia on kaksi (Abeynayake ja Cooper 1989a). Pisto on mahdollinen joko suoraan sidekalvon läpi nostamalla pinseteillä sidekalvoa varovasti hieman irti alla olevasta kovakalvosta ja pistämällä ohuella neulalla (25G) tähän sidekalvopoimuun (Ward ja Clark 1991). Toinen pistotekniikka on pistää yläluomen ihon läpi suoraan luomia verhoavan sidekalvon alle (Abeynayake ja Cooper 1989a). Sidekalvon läpi injisoitu lääkeaine imeytyy osittain suoraan kovakalvoon ja suonikalvoon ja osa lääkeaineesta vuotaa pistokohdan läpi ja pääsee kyynelneesten mukana levittymään silmän pinnalle (Ward ja Clark 1991).

Abeynayake ja Cooper (1989a) mittasivat naudan kyynelneesten penisilliinikonsentraatiota kertaluontoisen subkonjunktivaalisen prokaiinipenisilliini-injektion jälkeen. Pistettäessä 600'000 IU prokaiinipenisilliiniä kahden millilitran tilavuudessa mitattiin kyynelneesteessä korkein pitoisuus 5-20 IU/ml puoli tuntia annostelun jälkeen (Abeynayake ja Cooper 1989a). Yläluomen ihon läpi pistettäessä lääkeainepitoisuus pysyi terapeuttisena kyynelneesteestä mitattuna lähes 70 tunnin ajan (Abeynayake ja Cooper 1989a). Suoraan sidekalvon läpi pistettäessä lääkeainepitoisuus pysyi terapeuttisena noin 40 tunnin ajan (Abeynayake ja Cooper 1989a).

Pistettäessä 300'000 IU prokaiinipenisilliiniä yhden millilitran tilavuudessa suoraan sidekalvon läpi pysyi kyynelneesteessä lääkeainepitoisuus terapeuttisena 35 tunnin ajan (Abeynayake ja Cooper 1989a). Nämä mittaustulokset viittaavat siihen, että heti piston jälkeen tapahtuu lääkeaineen nopea diffuusio ympäröiviin kudoksiin ja sen kautta kyynelneesteeseen (Abeynayake ja Cooper 1989a). Suoraan sidekalvon läpi pistettäessä lääkeainetta pääsee vuotamaan silmän pinnalle huomattavasti enemmän kuin yläluomen ihon läpi pistettäessä (Abeynayake ja Cooper 1989a).

Subkonjunktivaalisesti pistetty kerta-annos (0,5ml) oksitetrasykliiniä (200 mg/ml) nosti kyynelnesteen lääkeainepitoisuuden korkeimmillaan 12 mikrog/ml:aan kuuden tunnin sisällä pistosta (George ym. 1985). Vuorokauden jälkeen annostelusta kyynelnesteessä oli mitattavissa oksitetrasykliiniä vielä 2,5 mikrog/ml (George ym. 1985).

Subkonjunktivallisesti annosteltu oksitetrasykliini ei nostanut plasman oksitetrasykliinipitoisuutta yli 0,5 mikrog/ml (George ym. 1985). Oksitetrasykliinin subkonjunktivaalinen injektio kuitenkin aiheutti vakavaa sidekalvon turvotusta (kemoosia) ja nekroosia injektiokohtaan (George ym. 1985).

3.2.3 Retrobulbaarinen ja intraokulaarinen hoito

Retrobulbaarinen lääkkeen anto tarkoittaa lääkkeen pistämistä silmämunan kaudaalipuolelle (Gelatt 2014). Retrobulbaarinen annostelu on indikoitua, kun suuria lääkeainepitoisuuksia tarvitaan näköhermon lähellä (Ward ja Clark 1991). Lääkintätapa on harvoin käytetty, sillä silmämunan puhkaisemisriski sokkona pistettäessä on suuri (Ward ja Clark 1991). Yleisin retrobulbaarisen injektion käyttötarkoitus on paikallisuudutus ennen silmän poistoa (Ward ja Clark 1991).

Intraokulaarisella lääkkeen annostelulla tarkoitetaan lääkkeen injisoimista silmämunan sisään (Gelatt 2014). Intraokulaarista injektiota tulee käyttää vain tarkan hyöty-haitta arvion jälkeen, kun kyseessä on vakava silmänsisäinen tulehdus eikä muilla lääkkeen annostelutavoilla saada tarpeeksi korkeita lääkeainepitoisuuksia (Ward ja Clark 1991). Näissä injektioissa verenvuotoriski, riski verkkokalvon vaurioittamisesta sekä riski suonikalvon vaurioittamisesta on suuri (Ward ja Clark 1991). Intraokulaarista injektiota käytetään yleensä vain, kun näkö on tulehduksen takia jo palautumattomasti menetetty (Ward ja Clark 1991).

3.2.4 Systeemihoido

Systeemisesti annostellut lääkeaineet pääsevät vaikuttamaan silmässä kyynelnesteen välityksellä, silmää ympäröivän verenkierron kautta tai silmänsisäisen verenkierron

kautta (Ward ja Clark 1991). Yleisesti systeemihoitoa käytetään vain, kun hoidon kohteena ovat silmän posterioriset osat (Ward ja Clark 1991).

Tuotantoeläinpraktiikassa systeemihoito on kohtuullisen helppo lääkkeen annostelutapa ja sen vuoksi sitä käytetään myös, kun hoidetaan silmän etuosan sairauksia ja lääkitys muilla keinoin on vaikea toteuttaa (Ward ja Clark 1991).

Nahanalaisesti pistetty kerta-annos kloramfenikolia (50 mg/kg) piti plasmassa lääkeainepitoisuuden yli 5 mikrog/ml koko 24 tunnin seurantajakson aikana (Punch ym. 1985). Kolmella neljästä tutkitusta eläimestä kloramfenikolia ei havaittu kyynelnesteessä kuin kahden tunnin ajan injektion jälkeen (Punch ym. 1985).

Kerta-annoksena lihakseen pistetty erytromysiini (15 mg/kg) nosti plasman lääkeainepitoisuuden suhteellisen nopeasti saavuttaen maksimin noin 3 mikrog/ml neljä tuntia injektioista (Punch ym. 1985). Kyynelnesteessä lääkeainepitoisuus nousi jo kolmessa tunnissa lähes kolmen mikrog/ml:aan, vaikka korkein lääkeainepitoisuus saavutettiin kyynelnesteessä vasta 10 tuntia annostelusta (3,5 mikrog/ml) (Punch ym. 1985). Kyynelenesteestä mitatut lääkeainepitoisuudet olivat korkeampia kuin plasmasta mitatut (Punch ym. 1985).

Lihaksensisäisesti annosteltu kerta-annos gentamysiiniä (2 mg/kg) nosti plasman lääkeainepitoisuuden alle kahdessa tunnissa yli 5 mikrog/ml:aan (Punch ym. 1985). Vuorokauden jälkeen plasmassa ei enää havaittu mitattavia lääkeainepitoisuuksia (Punch ym. 1985). Gentamysiiniä ei juurikaan havaittu tutkittujen eläinten kyynelnesteessä (Punch ym. 1985). Korkeimmat mitatut pitoisuudet jäivät reilusti alle 1 mikrog/ml:aan eikä seitsemän tuntia annostelusta kyynelnesteessä enää havaittu mitattavia lääkeainepitoisuuksia (Punch ym. 1985).

Kerta-annos lihaksensisäisesti injisoitua oksitetrazykliiniä (20 mg/kg) nosti plasman lääkeainepitoisuuden maksimiin (3 mikrog/ml) noin neljä tuntia annostelusta (Punch ym. 1985). Kyynelnesteessä ensimmäiset mitattavat pitoisuudet havaittiin vasta reilu viisi tuntia annostelusta (Punch ym. 1985). Kyynelnesteessä mitatut pitoisuudet olivat matalia (0,68 mikrog/ml) ja pysyivät samalla tasolla kahdentoista tunnin ajan (Punch

ym. 1985). George ym. (1985) tutkivat kerta-annoksen lihaksensisäisesti injisoidun pitkäkestoisen oksitetrasykliinin (20 mg/kg) pitoisuuksia vasikoiden kyynelnesteestä, seerumista ja silmäkudoksesta. Sidekalvossa korkein lääkeainepitoisuus saavutettiin neljä tuntia injektion jälkeen ja vielä 20 tuntia injektioista pitoisuus oli yli neljä mikrog/ml (George ym. 1985). Etukammionesteessä oksitetrasykliiniä ei havaittu mitattavia pitoisuuksia (George ym. 1985). Kyynelnesteessä mitatut pitoisuudet olivat korkeimmillaankin erittäin pieniä (0,5-0,8 mikrog/ml) (George ym. 1985). Oksitetrasykliini vaikuttaa hakeutuvan kudoksiin, mutta erittyvän huonosti kyynelnesteeseen (George ym. 1985).

Lihaksensisäisesti pistetty penetamaattipenisilliini (15 mg/kg) nosti kyynelnesteen lääkeainepitoisuutta erittäin vähän (Punch ym. 1985). Mitattavat pitoisuudet eivät ylittäneet 0,22 mikrog/ml:aa ja lääkeainetta erittyi kyynelnesteeseen vain katkonaisesti (Punch ym. 1985). Prokaiinipenisilliiniä (20'000 IU/kg) lihaksensisäisesti injisoituna ei nostanut kyynelnesteen lääkeainepitoisuutta (Punch ym. 1985). Piston jälkeen kyynelnestenäytteissä havaittiin lääkeainetta vain yhdellä neljästä eläimestä ja tälläkin vain kahdella mittauksella (Punch ym. 1985).

3.3 Naudan silmän lääkintä Suomessa

Suomessa tuotantoeläinten yleisesti käytössä olevat lääkityskäytännöt perustuvat Elintarviketurvallisuusvirasto Eviran laatimiin mikrobilääkesuosituksiin (Evira 2009). Tässä mikrobilääkesuositusohjeessa listataan *Moraxella bovis* -silmatulehduksen ensisijaiseksi hoidoksi paikallisesti voidemaisena tai subkonjunktivaalisesti annosteltuna G-penisilliinin ja toissijaisena hoitona oksitetrasykliini tai fusidiinihappo (Evira 2009). *Listeria monocytogenes* -silmatulehdukseen ensisijaisena hoitona tulisi käyttää oksitetrasykliiniä (Evira 2009).

3.3.1 Naudalle hyväksytyt silmälääkkeet Suomessa

Naudalle myyntiluvallisia silmän lääkintään rekisteröityjä lääkeaineita ja -valmisteita on vähän (Evira 2016). Ainoa antibioottia sisältävä naudan silmään rekisteröity

lääkeainevalmiste on fusidiinihappoa vaikuttavana aineenaan sisältävä Fucithalmic 10 mg/g silmätipat sekä Isathal vet 1% silmätipat. Molemmille lääkevalmisteille on määritetty nollan vuorokauden varoaika maidolle ja lihalle. Fusidiinihappo on antimikrobiselta vaikutukseltaan kapeakirjoinen. Se tehoaa erityisesti *Staphylococcus spp.* suvun bakteereihin. *Staphylococcus spp.* bakteereita tavataan naudalla opportunistisena silmätulehduksen aiheuttajana silloin, kun alla on silmän trauma tai muu haavauma (Ward ja Clark 1991). Primäärinä taudinaiheuttajana naudan silmässä ei juurikaan tavata fusidiinihapolle herkkiä bakteereja.

Naudan silmän lääkintään on hyväksytty kaksi deksametasonivalmistetta, Oftan Dexa 0,1 % silmävoide sekä Oftan Dexa 1 mg/ml silmätipat (Evira 2016). Molemmilla valmisteilla on kolmen vuorokauden varoaika maidolle ja 28 vuorokauden varoaika lihalle (Evira 2016). Infektiivisten silmäsauroksien hoidossa deksametasonivalmisteet ovat kontraindikoituja.

Pupillia laajentamaan naudalle on hyväksytty kaksi eri lääkevalmistetta. Oftan tropikamid 5 mg/ml silmätippojen vaikuttava aine on tropikamidi, joka vaikuttaa silmäterän sulkijalihaksen toimintaan ja näin laajentaa silmäterää. Vaikutus kestää muutaman tunnin ajan. Toinen pupillia laajentava naudalle hyväksytty silmälääke on Minims Atropine sulkphate 10 mg/ml, jonka vaikuttava aine atropiinisulfaatti, joka lamaa sädekehää ja laajentaa mustuaista. Molemmille lääkevalmisteille on määritetty nollan vuorokauden varoaika maidolle ja lihalle.

3.3.2 Naudan silmän lääkintäkäytännöt Suomessa

Naudalle ei Suomessa ole rekisteröity silmän lääkintää varten yhtään penisilliinivalmistetta (Evira 2016). Yleisesti naudan silmään laitetaan sitä penisilliiniä, mitä tuotantoeläinpraktiikassa on helposti saatavilla (henkilökohtainen tiedoksianto, Mari Niemi). Naudan silmää lääkitään siksi yleisesti prokaiinipenisilliiniä sisältävillä intramammaarituubeilla (henkilökohtainen tiedoksianto, Mari Niemi). Carepen vet. 600mg intramammaarisuspensio lypsävälle lehmälle sisältää yhdessä 10 gramman

ruiskussa 600'000 IU prokaiinipenisilliiniä. Utaretulehduksen hoitoon rekisteröidyt varoajat ovat maidolle kuusi vuorokautta ja lihalle kolme vuorokautta.

Toinen tuotantoeläinpraktiikassa silmälääkkeenä käytettävä valmiste on oksitetrasykliini ja polymyksiini-B-sulfaatti pohjaiset voiteet (henkilökohtainen tiedoksianto, Mari Niemi). Naudalle on hyväksyttyä käyttää sekä Terra-Cotril-P tippoja, joiden vaikuttavana aineena ovat hydrokortisoniasetaatti (15 mg/ml), oksitetrasykliinihydrokloridi (vastaten oksitetrasykliiniä 5 mg/ml) ja polymyksiini-B-sulfaatti (vastaten polymyksiini B:tä 10'000 IU/ml) että Terra-Poly vet voidetta, jonka vaikuttavia aineita ovat oksitetrasykliinihydrokloridi (vastaten oksitetrasykliiniä 5mg/g) ja polymyksiini-B-sulfaatti (vastaten polymyksiini B:tä 10'000 IU/g) (Evira 2016). Molemmille on määritetty nollan vuorokauden varoaika sekä maidolle että lihalle, kun valmistetta käytetään paikallisesti ihovaurioiden hoitoon. Terra-Cotril-P tipat on rekisteröity ihmisille myös silmä- ja korvatulehdusten hoitoon.

Paikallisesti silmää lääkittäessä yleinen lääkityskäytäntö on annostella pieni määrä lääkettä sidekalvolle kaksi kertaa päivässä viidestä seitsemään vuorokauden ajan (henkilökohtainen tiedoksianto, Mari Niemi).

Mikäli silmäsairauden epäillään voivan aiheuttaa naudalle bakteremiaa tai tulehdus sijaitsee silmän posteriorisissa osissa, yhdistetään paikalliseen hoitoon myös systeeminen penisilliinilääkitys annoksella 20'000 IU/kg (henkilökohtainen tiedoksianto, Mari Niemi). Kipua aiheuttaviin silmäsairauksiin lisätään hoitoon myös tulehduskipulääke (henkilökohtainen tiedoksianto, Mari Niemi).

3.3.3 Silmän lääkintää koskeva lainsäädäntö

Laissa eläinten lääkitsemisestä (387/2014) 6§ 8. momentissa määritellään tuotantoeläimeksi sellainen eläin, jota pidetään elintarvikkeen tuottamiseksi. Nauta on tällainen eläin. Tuotantoeläimiä saa lääkittää vain lääkkeillä, joille on määritetty MRL-arvo (maximum residual limit, jäämien enimmäismäärä) ja sen seurauksena varoaika. Varoajan aikana eläimestä saatavia tuotteita ei saa käyttää elintarvikkeeksi. Komission

asetuksessa farmakologisesti vaikuttavista aineista ja niiden eläinperäisissä elintarvikkeissa esiintyvien jäämien enimmäismääriä koskevasta luokituksesta (EU N:o 37/2010) liitteessä "Farmakologisesti vaikuttavat aineet ja niiden jäämien enimmäismääriä (MRL) koskeva luokitus" taulukossa 1 on listattu ne lääkeaineet, joille on määritetty MRL arvo. Saman asetuksen ja liitteen taulukossa kaksi on listattu niitä lääkeaineita, joille ei MRL arvoa voida määrittää. Näitä lääkeaineita sisältävillä valmisteilla ei tuotantoeläimiä saa lääkittää. Tästä listasta löytyy esimerkiksi kloramfenikoli.

Maa- ja metsätalousministeriön asetuksessa lääkkeiden käytöstä ja luovutuksesta eläinlääkinnässä (17/2014) on kirjattu kaskadiperiaate, minkä nojalla eläinlääkäri saa eläimiä lääkittää. Ensisijaisesti eläimille tulee käyttää sille eläinlajille kyseiseen tarkoitukseen rekisteröityjä lääkevalmisteita. Naudoille ei silmän lääkintään ole rekisteröityjä lääkevalmisteita, joten silmien lääkinnässä on noudatettava kaskadiperiaatetta: mikäli sille eläinlajille ei siihen käyttötarkoitukseen ole rekisteröityjä lääkevalmisteita, voi lääkinnässä käyttää samalle eläinlajille eri käyttötarkoitukseen hyväksyttyä lääkevalmistetta tai eri eläinlajille samaan käyttötarkoitukseen hyväksyttyä valmistetta. Mikäli käyttää kaskadisäännöksen mukaan eri eläinlajille hyväksyttyä valmistetta, tulee sille lääkityskerralle määrätä kaskadin mukainen varoaika, joka on 7 vuorokautta maidolle ja 28 vuorokautta lihalle. Mikäli eläinlääkäri käyttää naudan lääkinnässä eri lääkeaineannoksia kuin mille varoaika on määritetty, ja on oletettavaa, että jäämiä aiheutuu näin tavallista pidemmäksi ajaksi, tulee eläimelle määrätä pidemmät varoajat (387/2014, 13§).

4 POHDINTA

Nautojen silmäsairauksien esiintymisestä Suomessa ei ole saatavilla juurikaan tietoa. Silmäsairauksia koskevat tutkimukset on tehty maissa, joissa näiden tautien mukanaan tuoma ekologinen merkitys on suurempi kuin Suomessa. Sen lisäksi, että Suomessa ei asian tiimoilta ole koemuodostelmallisia tutkimuksia tehty, ei nautojen silmätulehduksista rutiininomaisesti oteta bakteriologisia näytteitäkään. Tämän

seurauksena nautojen silmäsairauksien aiheuttajista Suomessa eikä näiden tautien yleisyydestä ole tietoa.

Voidaan olettaa, että ilmaston lämpenemisen myötä myös täällä pohjoisessa tautitilanne monipuolistuu ja silmäsairauksien saralla maahamme tulee uusia tauteja. Tällä hetkellä eräät maailmalla jylläävät taudit, kuten bovine ocular squamous cell carcinoma, tuntuvat vaativat hieman erilaisen ilmaston kuin mitä Suomessa on tarjolla. Bovine ocular squamous cell carcinoman puhkeamisen rajoittava tekijä tuntuu Suomessa olevan lyhyt auringonvaloaltistus. *Moraxella boviksen* aiheuttama infektiivinen keratokonjunktiviitti taas voisi vaatia hieman lämpimämmän ilmaston, jotta sitä levittävät kärpäslajit viihtyisivät paremmin.

Sitä vastoin *Listeria monocytogeneksen* aiheuttamia silmätulehduksia tavataan maassa suhteellisen usein. Tämän voi ajatella johtuvan siitä, että Suomessa käytetään nautojen ruokinnassa runsaasti säilörehua. Johtuen luultavasti siitä, että laidunkausi on niin lyhyt, syötetään maassamme nautoille säilörehua ympäri vuoden. Tartuntojen yleisyys voi johtua myös ruokintakäytännöllisistä syistä. Suomessa syötetään useammalla tilalla säilörehua häkeissä sijaitsevista suurpaaleissa, joista naudan ruokaa nyhtäessä pölisee rehua myös eläimen kasvoille. Navetoissa, missä rehu jaetaan ruokintapöydälle apevaunulla, esiintyy usein sitä, että apevaunu rehua jakaessaan myös pöllyttää rehua ruokailevien eläinten kasvoille. Näin mahdollisesti säilörehussa oleva bakteeri pääsee helposti kosketuksiin naudan silmien kanssa.

4.1 Pohdintaa Suomessa silmään laitettavista lääkevalmisteista

Koska Suomessa ei ole rekisteröity naudalle silmälääkevalmisteita, tulee eläinlääkäriin käyttää nautojen silmien lääkinnässä omalla vastuullaan maa- ja metsätalousministeriön (MMM 17/2014) kaskadisäännöksiä. Lääkinnässä turvaudutaan naudalle muihin käyttötarkoituksiin hyväksyttyihin lääkkeisiin. Näiden lääkevalmisteiden soveltuvuutta ja turvallisuutta silmään laitettaessa ei ole tutkittu. Eläinlääkäriin on käytettävä eläinten lääkinnässä sellaisia lääkkeenantotapoja, joista aiheutuu eläimelle mahdollisimman vähän haittaa (387/2014, 7§). Kun nämä kohdat

täyttyvät, on lain mukaan naudan silmän lääkintä esimerkiksi intramammaarituubeilla hyväksyttävää.

Penisilliini paikallisesti on Eviran mikrobilääkesuositusten mukaan yksi ensisijaisista lääkintävaihtoehtoista nautojen silmätulehduksia hoidettaessa (Evira 2009). Suomessa yhdeksi käytännöllisimmistä lääkintämuodoista on muotoutunut prokaiinipenisilliiniä sisältävä Carepen vet 10g intramammaarituubi. Yksi kymmenen gramman ruisku sisältää prokaiinipenisilliiniä 600'000 IU. Silmän topikaalisessa hoidossa tutkimusten mukaan silmän pinnalle mahtuu kerrallaan noin 0,1 millilitraa lääkevalmistetta (Gelatt 2014). Tämä määrä Carepen-intramammaaria sisältää 6'000 IU prokaiinipenisilliiniä. Tutkimusten mukaan hieman pienempi lääkeainemäärä, eli 5'000 IU prokaiinipenisilliiniä voidemaisessa muodossa, ylläpiti terapeuttista pitoisuutta kyynelnesteessä 37 tunnin ajan (Abeynayake ja Cooper 1989b). Saaren klinikalla opetettavan lääkitystiheyden kaksi kertaa päivässä (henkilökohtainen tiedoksianto, Mari Nevas) pitäisi tämän perusteella pitää yllä tarpeeksi korkeaa lääkeainepitoisuutta silmässä. Tulee huomata, että myös yksi lääkityskerta päivässä pitäisi yllä terapeuttista pitoisuutta silmässä seuraavaan lääkintäkertaan asti. Tämä on huomattava helpotus nautaa hoitavalle tilalliselle, kun lääkettä tarvitsee annostella vain kerran päivässä.

Abeynayaken ja Cooperin (1989b) tutkimus on tehty paikallisen *Moraxella bovis* bakteerin penisilliiniherkkyyttä terapeuttisen pitoisuuden mittarina käyttäen. Mikäli Suomessa kyseisen bakteerin esiintyvyys nousee ja lääkittävien eläinten määrät kasvavat, tulisi myös suomalaisen bakteerikantojen herkkyys määrittää ja optimoida lääkityskäytännöt sen mukaisesti.

Suomalaisten nautojen silmänäytteistä on eristetty *Listeria monocytogenes* (henkilökohtainen tiedoksianto, Paula Syrjälä), ja siihen mikrobilääkesuositukset listaavat ensisijaiseksi hoitomuodoksi paikallisen oksitetrasykliinin (Evira 2009). Käytännöllisin paikallinen oksitetrasykliinivalmiste on Terra-Poly vet salva. Kerta-annoksena naudan silmään mahtuva noin 0,5g lääkevalmistetta sisältää 2,5 milligrammaa oksitetrasykliiniä. Siitä, että kuinka pitkään topikaalisesti annosteltu

oksitetrasykliini pitää yllä terapeutista lääkeainepitoisuutta silmän pinnalla, ei ole tehty tutkimusta.

Subkonjunktivaalinen lääkkeen annostelu on suomalaisessa nautapraktiikassa myös käypä hoitovaihtoehto. Suomessa markkinoilla olevat injisoitavat prokaiinipenisilliinivalmisteet sisältävät kaikki 300'000 IU prokaiinipenisilliiniä millilitrassa. Tutkimuksissa on testattu sekä yhden millilitran lääkeainetilavuutta (300'000 IU) että kahden millilitran tilavuutta (600'000 IU). Kyynel Nesteessä mitattava lääkeainepitoisuus pysyi terapeuttisena lähes 70 tunnin (600'000 IU annoksella) ja 35 tunnin (300'000 IU annoksella) ajan (Abeynayake ja Cooper 1989a). Näissäkin tutkimuksissa on terapeuttisen pitoisuuden mittana käytetty paikallisen *Moraxella bovis* kannan penisilliiniherkyyttä (Abeynayake ja Cooper 1989a).

4.2 Pohdintaa silmälääkkeiden varoajoista

Tällä hetkellä suomalaisessa nautapraktiikassa suureksi kysymykseksi nousevat silmään käytetyille lääkkeille asetettavat varoajat. Lääkelain 387/2014 13§:ssä määrätään, että eläinlääkärin tulee määrätä lääkkeen pakkauksen antamaa varoaikaa pidempi varoaika, mikäli on oletettavaa, että lääkkeen antamisesta koituu jäämiä normaalia pidemmäksi aikaa. Tätä varoajan pidentämistä käytetään esimerkiksi niissä tapauksissa, kun eläimen lääkintään käytetään korkeampia lääkeaineannoksia kuin pakkauksessa suositellaan. Naudan silmän paikallisessa lääkinnässä käytetään huomattavasti pienempiä lääkeaineannoksia kuin mille kyseisten lääkkeiden varoajat on tutkittu ja määritetty. Pohdinnan alla on siis se, saako silmään paikallisesti pienemmällä annoksella annetulle lääkkeelle määrätä normaalia lyhyemmän varoajan.

Paikallisesti silmään laitettujen lääkeaineiden imeytymisestä systeemikiertoon ja tämän kautta maitoon ei ole tehty tutkimuksia. Tämän tutkiminen olisi avainasemassa silmään käytettyjen lääkkeiden varoaikojen määrittämisessä ja niiden perusteluissa.

4.3 Pohdintaa silmäsairauksien merkityksestä

Kuten kaikilla tuotantoeläinten sairauksilla, on myös silmäsairauksilla sekä ekologista että terveydenhuollollista merkitystä. Kun pohditaan naudan silmäsairaudesta koituvia kuluja, niin yleisesti sairauksien tuomat suorat kustannukset - eläimen sairauden hoidosta johtuvat eläinlääkärikulut, lääkityskulut ja lääkitysvaroaikojen takia menetetyn maidon hinta - ymmärretään ja lasketaan sairauden tuomaksi tappioksi. On kuitenkin myös huomattava, että silmäsairauden aiheuttamat kulut eivät rajoitu vain näihin niin sanottuihin suoriin kustannuksiin, vaan sairaus tuo mukanaan myös piileviä kustannuksia. Silmistään sairas eläin hakeutuu omaan seuraansa eikä luultavimmin syö yhtä paljon kuin terve lajitoverinsa. Vähemmän syövä lehmä tuottaa vähemmän maitoa ja vähemmän syövä lihanauta kasvaa vähemmän. Kun eläin hakeutuu omiin oloihinsa, se ei esimerkiksi robottinavetassa käy lypsillä yhtä useasti kuin terveenä ollessaan. Lisäksi sairaan eläimen hoitoon käytetty aika on suoraan pois tilallisen muuhun työhön käyttämästään ajasta. Nämä ovat kaikki aspekteja, jotka tulee ottaa kustannuksissa huomioon, kun ajatellaan sairauden tuomaa tappiota tuottajalle. Vaikka jonkun yksittäisen eläimen sairastuminen voi tuntua mitättömältä, niin suuremmissa tautipurkauksissa voi taudin aiheuttama rahallinen menetys olla suuri.

4.4 Pohdintaa silmäsairauksista tehdyistä tutkimuksista

Iso osa naudan silmäsairauksista tehdyistä tutkimuksista on tehty maissa, esimerkiksi Yhdysvalloissa, missä näiden tautien esiintyvyys ja merkitys nautataloudelle on huomattavasti suurempi kuin Suomessa. Näiden maiden käytännöt nautatilan pidossa sekä lääkityskäytännöissä eroavat suuresti Suomen vastaavista. Tämän takia tutkimustuloksia ei suoraan voi soveltaa Suomen tautitilanteeseen ja käytäntöihin. Iso osa tutkimuksista on tehty kohtalaisen pienellä potilasmäärällä. Useassa tutkimuksessa on tutkimuksen kohteena ollut vain 4-10 eläintä. Näin pienellä määrällä on mahdotonta saada kunnollista tulosten tilastollista merkittävyyttä aikaiseksi, jolloin näille tutkimuksille ei voi antaa suurta tieteellistä painoarvoa. Suurin osa lääkaineiden

pitoisuuksia mittaavista tutkimuksista on tehty näillä pienillä potilasmäärillä, joten näiden tutkimuksien tuloksia ei voi pitää absoluuttisen luotettavina.

Kaikki maailmalla tehty tutkimus ei ole sovellettavissa Suomen tiukempaan lääkkeenkäyttöpolitiikkaan. Useampia tutkimuksia on tehty sellaisten lääkkeiden tehokkuudesta, joita ei Suomessa saa tuotantoeläimillä käyttää. Esimerkiksi kloramfenikolin systeemisestä annostelusta saatua hoitovastetta mittavat tutkimukset voi Suomen lääkityspolitiikka huomioon ottaen sivuuttaa kokonaan.

5 LÄHTEET

Abbasi AR, Khalaj M, Tsuji T, Tanahara M, Uchida K, Sugimoto Y, Kunieda T. A mutation of the WFDC1 gene is responsible for multiple ocular defects in cattle. Genomics 2009, 94: 55-62

Abeynayake P, Cooper BS. The concentration of penicillin in bovine conjunctival sac fluid as it pertains to the treatment of Moraxella bovis infection. (I) Subconjunctival injection. J Vet Pharmacol Therap 1989, 12: 25-30 VIITE a

Abeynayake P, Cooper BS. The concentration of penicillin in bovine conjunctival sac fluid as it pertains to the treatment of Moraxella bovis infection. (II) Topical application. J Vet Pharmacol Therap 1989, 12: 25-30 VIITE b

Alam MM, Rahman MM. A three years retrospective study in the nature and cause of ocular dermoids in cross-bred calves. Open Vet J 2012, 2: 10-14

Anderson DE, Skinner PE. Studies of bovine ocular squamous carcinoma ("Cancer eye") XI. Effects of sunlight. J Anim Sci 1961, 20: 474-477

Anderson DE. Effects of pigment on bovine squamous carcinoma. Ann N Y Acad Sci 1963, 1000: 436-446

Angelos JA. Infectious bovine keratoconjunctivitis (pinkeye). Vet Clin North Am Food Anim Pract 2015, 31: 61-79

Ashton N, Barnett KC, Clay CE, Clegg FG. Congenital nuclear cataracts in cattle. Vet Rec 1977, 100: 505-508

Barkyoub SD, Leipold HW. Nature and cause of ocular dermoids in Hereford cattle. Vet Pathol 1984, 21: 316-324

Barnett KC, Ogden AL. Ocular coloboma in Charolais cattle. Vet Rec 1972, 91: 592

Binkhorst GJ. Antibiotic levels in bovine lacrimal fluid after single application of ointments containing procaine benzyl penicillin plus dihydrostreptomycin; and benthazine cloxacillin. Vet Rec 1987, 121: 124-125

Bistner SI, Rubin LF, Saunders LZ. The ocular lesions of bovine viral diarrhea – mucosal disease. Path vet 1970, 7: 275-286

Brandly PJ, Migaki G. Types of tumors found by federal meat inspectors in an eight-year survey. Ann N Y Acad Sci 1963, 108: 872-879

Brown TT, Bistner SI, DeLahunta A, Scott FW, McEntee K. Pathogenic studies of infection of the bovine fetus with bovine viral diarrhea virus II. Ocular lesions. Vet Pathol 1975, 12: 394-404

Burns MJ, O'Connor AM. Assessment of methodological quality and sources of variation in the magnitude of vaccine efficacy: A systematic review of studies from 1960 to 2005 reporting immunization with *Moraxella bovis* vaccines in young cattle. Vaccine 2008, 26: 144-152

Buswell JF, Hewett GR. Single topical treatment for bovine keratoconjunctivitis using benzathine cloxacillin. Vet Rec 1983, 113: 621-622

Carvalho T, Vala H, Pitno C, Pinho M, Peleteiro MC. Immunohistochemical studies of epithelial cell proliferation and p53 mutation in bovine ocular squamous cell carcinoma. Vet Pathol 2005, 42: 66-73

Defletson JA, Yapp WW. The inheritance of congenital cataract in cattle. Am Nat 1920, 54: 277-280

Erdogan HM. Listeria Keratoconjunctivitis and Uveitis (Silage Eye). Vet Clin North Am Food Anim Pract 2010, 26: 505-510

Erdogan HM, Cetinkaya B, Green LE, Cripps PJ, Morgan KL. Prevalence, incidence, signs and treatment of clinical listeriosis in dairy cattle in England. Vet Rec 2001, 149: 289-293

Evans K, Smith M, McDonough P, Wiedmann M. Eye Infection due to Listeria Monocytogenes in three cows and one horse. J Vet Diagn Invest 2004, 16: 464-469

Evira (Evira 2009). Mikrobilääkkeiden käyttösuositukset eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin.
www.evira.fi/portal/fi/tietoa+evirasta/julkaisut/?a=view&productId=135 haettu 15.3.2016, julkaistu 05/2009

Evira (Evira 2014). Naudan silmätulehdukset – näytteenotto- ja lähetysohjeet.
www.evira.fi/portal/fi/elaimet/elainten+terveys+ja+elaintaudit/naytteenotto+ja+lähetysohjeet/nauta/silmatulehdukset/ haettu 15.3.2016, päivitetty 8.9.2014

Evira (Evira 2016). Tuotantoeläimille hyväksytyt lääkevalmisteet.
www.evira.fi/files/attachments/fi/elaimet/elainten_terveys/ja/elaintaudit/laakitseminen/tuotantoelaimet_valm.pdf haettu 15.3.2016, päivitetty 16.2.2016

Falco M, Barnett KC. The inheritance of ocular colobomata in Charolais cattle. Vet Rec 1978, 102: 102-104

Farris HE, Fraunfelder FT. Cryosurgical treatment of ocular squamous cell carcinoma of cattle. J Am Vet Med Assoc 1976, 168: 213-216

Gelatt KN. Essentials of veterinary ophthalmology. 3. p. Florida 2014

George LW, Smith JA, Kaswan R. Distribution of oxytetracycline into ocular tissues and tears of calves. J Vet Pharmacol Therap 1985, 8: 47-54

Gould S, Dewell R, Tofflemire K, Whitley RD, Millman ST, Opriessnig T, Rosenbusch R, Trujillo J, O'Connor AM. Randomized blinded challenge study to assess association between Moraxella bovoculi and Infectious Bovine Keratoconjunctivitis in dairy calves. Vet Microbiol 2013, 1-2: 108-115

Guilbert HR, Wahid A, Wagnon KA, Gregory PW. Observations on pigmentation of eyelids of Hereford cattle in relation to occurrence of ocular epitheliomas. J Anim Sci 1948, 7: 426-429

Heeney JL, Valli VEO. Bovine ocular squamous cell carcinoma: An epidemiological perspective. Can J Comparat Med 1985, 49: 21-26

Hässig M, Jud F, Naegeli H, Kupper J, Spiess BM. Prevalence of nuclear cataract in Swiss veal calves and its possible association with mobile telephone antenna base station. Schweiz Arch Tierh 2009, 151: 471-478

Komission asetus (EU) N:o 37/2010 farmakologisesti vaikuttavista aineista ja niiden eläinperäisissä elintarvikkeissa esiintyvien jäämien enimmäismääriä koskevasta luokituksesta ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/reg_2010_37/reg_2010_37_fi.pdf haettu 15.3.2016

Laki eläinten lääkitsemisestä 387/2014 www.finlex.fi/fi/ajantasa/2014/2014387 haettu 15.3.2016

Laven RA, Lawrence KR. An outbreak of iritis and uveitis in dairy cattle at pasture associated with the supplementary feeding of baleage. N Z Vet J 2006, 53: 151-152

Leipold HW, Huston K. Congenital syndrome of anophthalmia-microphthalmia with associated defects in cattle. Path Vet 1968, 5:407-418

Levisohn S, Garazi S, Gerchman I, Brenner J. Diagnosis of a mixed mycoplasma infection associated with a severe outbreak of bovine pinkeye in young calves. J Vet Diagn Invest 2004, 16: 579-581

Maa- ja metsätalousministeriön asetus lääkkeiden käytöstä ja luovutuksesta eläinlääkinnässä 17/2014

mmm.fi/documents/1410837/1817140/Laakkeiden_luovutus_.pdf/a7ff23f1-83f0-4a3e-9bf5-51babbfc837a haettu 15.2.2016

Mason CS, Buxton D, Gartside JF. Congenital abnormalities in calves associated with maternal hypovitaminosis A. Vet Rec 2003, 153: 213-214

Millemann Y, Benoit-Valiergue H, Bonnin JP, Fontaine JJ, Maillard R. Ocular and cardiac malformations associates with maternal hypovitaminosis A in cattle. Vet Rec 2007, 160: 441-443

Moritomo Y, Koga O, Miyamoto H, Tsuda T. Congenital anophthalmia with caudal vertebral anomalies in japanese brown cattle. J Vet Med Sci 1995, 57: 693-696

Nightingale KK, Schukken YH, Nightingale CR, Fortes ED, Ho AJ, Her Z, Grohn YT, McDonough PL, Wiedmann M. Ecology and transmission of *Listeria monocytogenes* infecting ruminants and in the farm environment. Appl Environ Microbiol 2004, 70: 4458-4467

Piercy DWT. Factors influencing the penetration of therapeutic substances into the eye following topical application. Vet Rec 1985, 116: 99-104

Postma GC, Carfagnini JC, Minatel L. Moraxella bovis pathogenicity: An update. Comp Immunol Microb 2008, 31: 449-458

Pugh GW, Hughes DE. Infectious bovine keratoconjunctivitis induced by different experimental methods. Cornell Vet 1971, 1: 23-45

Punch PI, Costa ND, Chambers ED, Slatter DH, Wilcox GE. Plasma and tear concentrations of antibiotics administered parenterally to cattle. Res Vet Sci 1985, 39: 179-187

Schulz KL, Anderson DE. Bovine enucleation: A retrospective study of 53 cases (1998-2006). Can Vet J 2010, 51: 611-614

Scott FW, Kahrs RF, DeLahunte A, Brown TT, McEntee K, Gillespie JH. Virus induced congenital anomalies of the bovine fetus I. Cerebellar degeneration (hypoplasia), ocular lesions and fetal mummification following experimental infection with bovine viral diarrhea-mucosal disease virus. Cornell vet 1973, 63: 536-560

Snowder GD, Van Vleck LD, Cundiff LV, Bennett GL. Genetic factors associated with incidence of infectious bovine keratoconjunctivitis in preweaned beef calves. J Anim Sci 2005, 83: 507-518

Sosa V, Umpierrez A, Acquistapace S, Zunino P. Virulence genes in Moraxella spp. isolates from infectious bovine keratoconjunctivitis cases. J Infect Dev Ctries 2015, 27: 1028-1032

Staric J, Krizanec F, Zadnik T. Listeria Monocytogenes keratoconjunctivitis and uveitis in dairy cattle. B Vet I Pulawy 2008, 52: 351-355

Steve PC, Lilly JH. Investigations on transmissibility of Moraxella bovis by the face fly. J Econ Entomol 1965, 58: 444-446

Taylor RL, Hanks MA. Viral isolations from bovine eye tumors. Am J Vet Res 1969, 30: 1885-1886

Ward DA, Clark ES. Ocular pharmacology. Vet Clin North Am Food Anim Pract 1991, 7: 779-791

Webber JJ, Selby LA. Risk factors related to the prevalence of infectious bovine keratoconjunctivitis. J Am Vet Med A 1981, 179: 823-826

Williams D L. Welfare issues in farm animal ophthalmology. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2010, 26: 427-435